

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Asotiorga 20 mg měkké tobolky

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Asotiorga 20 mg: jedna měkká tobolka obsahuje 20 mg isotretinoinu.

Pomocné látky se známým účinkem:

Jedna 20 mg měkká tobolka obsahuje:

- přibližně 294 mg sójového oleje [čištěný sójový olej, hydrogenovaný sójový olej a hydrogenovaný rostlinný olej (sójový olej, typ II)]
- až 7 mg sorbitolu a
- méně než 1 mg oranžové žlutě SY (E110).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Měkká tobolka.

Asotiorga 20 mg: oválné měkké tobolky téměř bílé až krémové barvy, velikosti 6. Délka tobolky je přibližně 13,8 mm a šířka přibližně 8,1 mm.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Těžké formy akné (jako acne nodularis nebo acne conglobata či akné s rizikem trvalých jizev), které jsou rezistentní vůči adekvátním standardním léčebným postupům systémovými antibiotiky a vůči lokální léčbě.

Přípravek je určen pro dospělé včetně dospívajících a starších osob.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Asotiorga má být předepsán a užíván pouze pod dohledem odborného lékaře se zkušenostmi s podáváním systémových retinoidů k léčbě těžkých forem akné, který je plně obeznámen s riziky spojenými s léčbou isotretinoinem a s požadavky na zajištění sledování pacienta během léčby.

Tobolky se užívají jednou nebo dvakrát denně při jídle.

Pediatrická populace

Asotiorga není indikován k léčbě prepubertálního akné a nedoporučuje se podávat pacientům do 12 let, jelikož údaje o účinnosti a bezpečnosti nejsou k dispozici.

Dospělí včetně dospívajících a starších pacientů:

Léčba isotretinoinem má začínat denní dávkou 0,5 mg/kg. Terapeutická odpověď na isotretinoin a některé nežádoucí účinky jsou závislé na dávce a u jednotlivých pacientů jsou různé. Proto je během léčby nutné dávku individuálně upravit. Pro většinu pacientů je tato dávka v rozmezí 0,5-1,0 mg/kg denně.

Dlouhodobé zmírnění projevů a možnost recidivy souvisí více s podanou celkovou dávkou než s délkou léčby nebo denní dávkou. Bylo prokázáno, že při podání kumulativní léčebné dávky vyšší než 120-150 mg/kg nelze očekávat žádné další významné zlepšení. Délka léčby závisí na individuální denní dávce. Ke zlepšení projevů obvykle postačuje doba léčby 16-24 týdnů.

U většiny pacientů se podaří dosáhnout úplného ústupu akné během jednoho léčebného cyklu. Při výrazné recidivě je možné zvážit další léčebný cyklus s isotretinoinem se stejnou denní dávkou a stejnou kumulativní léčebnou dávkou. Protože zmírnění příznaků akné lze pozorovat až do 8 týdnů po vysazení léčby, nemá se o dalším léčebném cyklu uvažovat před uplynutím tohoto období.

Porucha funkce ledvin

U pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin má léčba začínat s nižší dávkou (např. 10 mg/den). Dávka se má potom zvyšovat až na 1 mg/kg/den nebo až na maximální dávku, kterou pacient toleruje (viz bod 4.4).

Pacienti s intolerancí

U pacientů s vysokou intolerancí doporučené dávky je možné pokračovat v léčbě s nižší dávkou s následnou delší dobou trvání léčby a vyšším rizikem recidivy. Pro dosažení maximální účinnosti u těchto pacientů má léčba pokračovat obvyklým způsobem s nejvyšší tolerovanou dávkou.

Způsob podání

Perorální podání.

4.3 Kontraindikace

Asotiorga je kontraindikován u těhotných a kojících žen. (viz bod 4.6).

Asotiorga je kontraindikován u žen ve fertilním věku, pokud nejsou splněny všechny podmínky programu prevence početí (viz bod 4.4).

Asotiorga je také kontraindikován u pacientů s hypersenzitivitou na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1. Asotiorga obsahuje čištěný sójový olej, hydrogenovaný rostlinný olej a hydrogenovaný sójový olej. Proto je Asotiorga kontraindikován u pacientů s alergií na arašídý nebo sóju.

Asotiorga je také kontraindikován u pacientů

- s poruchou funkce jater
- se silně zvýšenými hodnotami lipidů v krvi
- s hypervitaminózou A
- při současné léčbě tetracykliny (viz bod 4.5)

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Teratogenní účinky

Asotiorga je silný lidský teratogen, který velmi často způsobuje těžké a život ohrožující vrozené vady.

Asotiorga je přísně kontraindikován u:

- těhotných žen
- žen ve fertilním věku, pokud nejsou splněny všechny podmínky programu prevence početí (PPP)

Program prevence početí

Tento léčivý přípravek je TERATOGENNÍ

Asotiorga kontraindikován u žen, které mohou otěhotnět, pokud nejsou splněny všechny následující podmínky programu prevence početí:

- Pacientka trpí těžkou formou akné (jako je nodulární nebo konglobátní akné či akné s nebezpečím vzniku trvalých jizev), rezistentní vůči standardní léčbě systémovými antibiotiky a lokální léčbě (viz bod 4.1).
- U všech pacientek je nutno posoudit možnost otěhotnění.
- Pacientka vzala na vědomí riziko teratogenity.
- Pacientka chápe nutnost přísného sledování v měsíčních intervalech.
- Pacientka chápe a uznává nutnost účinné antikoncepce používané bez přerušení po dobu 1 měsíce před zahájením léčby, po celou dobu léčby a 1 měsíc po ukončení léčby. Je třeba používat alespoň jednu vysoce účinnou metodu antikoncepce (tj. ve formě nezávislé na uživateli) nebo dvě doplňkové formy závislé na uživateli.
- Při výběru způsobu antikoncepce je v každém případě potřeba posoudit individuální okolnosti a zapojit pacientku do diskuse, aby se zajistila její spoluúčast a dodržování zvolených opatření.
- Veškeré pokyny týkající se účinné antikoncepce musí dodržovat i pacientky s amenoreou.
- Pacientka je informována a chápe možné následky otěhotnění a nutnost rychlé konzultace v případě rizika otěhotnění nebo v případě potenciálního těhotenství.
- Pacientka chápe nutnost pravidelných těhotenských testů a souhlasí s jejich provedením před zahájením léčby a v jejím průběhu ideálně v měsíčních intervalech a 1 měsíc po ukončení léčby.
- Pacientka potvrzuje, že si je vědoma rizik a nezbytných opatření spojených s používáním isotretinoinu

Tyto podmínky se vztahují rovněž na ženy, které nejsou v současné době sexuálně aktivní, pokud ovšem předepisující lékař na základě přesvědčivých důvodů neusoudí, že riziko otěhotnění neexistuje.

Předepisující lékař musí zajistit, aby:

- Pacientka dodržovala výše uvedené podmínky k zabránění početí a potvrdila, že dostatečně porozuměla všem požadavkům.
- Pacientka souhlasila se všemi výše uvedenými podmínkami.
- Pacientka rozumí tomu, že musí důsledně a správně používat jednu vysoce účinnou metodu antikoncepce (tj. ve formě nezávislé na uživateli) nebo dvě doplňkové formy antikoncepce závislé na uživateli, a to nejméně 1 měsíc před zahájením léčby a v používání účinné antikoncepce pokračovat během léčby a nejméně 1 měsíc po ukončení léčby.
- Výsledky těhotenských testů před zahájením léčby, během léčby a 1 měsíc po ukončení léčby byly negativní. Data a výsledky těhotenských testů musí být dokumentovány.

Pokud žena léčená isotretinoinem otěhotní, léčba musí být zastavena a pacientka předána odborníkovi na teratologii, aby posoudil riziko a poskytl doporučení.

Riziko těžké a závažné malformace plodu přetrvává i v případě, že k otěhotnění dojde po ukončení léčby. Toto riziko přetrvává až do úplného vyloučení přípravku z organismu, což bývá do jednoho měsíce po ukončení léčby.

Antikoncepce

Pacientkám musí být poskytnuty srozumitelné informace o prevenci těhotenství, a pokud nepoužívají účinnou antikoncepci, musí jim být poskytnuta doporučení týkající se antikoncepce. Není-li předepisující lékař schopen takové informace poskytnout, musí být pacientka předána příslušnému odborníkovi

Minimálním požadavkem je, aby pacientky ve fertilním věku používaly alespoň jednu vysoce účinnou metodu antikoncepce (tj. ve formě nezávislé na uživateli) nebo dvě doplňkové formy antikoncepce závislé na uživateli. Antikoncepci je nutné používat nejméně 1 měsíc před zahájením léčby, během léčby a dále alespoň 1 měsíc po ukončení léčby přípravkem Asotiorga, a to i v případě pacientek s amenoreou.

Při výběru způsobu antikoncepce je v každém případě nutné posoudit individuální okolnosti a zapojit pacientku do diskuse, aby se zajistila její spoluúčast a dodržování zvolených opatření.

Těhotenské testy

V souladu s místní praxí se doporučuje pod lékařským dohledem provádět těhotenské testy s minimální citlivostí 25 mIU/ml, a to následujícím způsobem.

Před zahájením léčby:

Alespoň jeden měsíc poté, co pacientka začala používat antikoncepci, a krátce (nejlépe několik dní) před prvním předepsáním léku se pacientka musí podrobit těhotenskému testu pod lékařským dohledem. Test musí potvrdit, že pacientka není v době zahájení léčby isotretinoinem těhotná.

Kontrolní návštěvy

Kontrolní návštěvy musí být plánovány v pravidelných intervalech, nejlépe jednou za měsíc. Nutnost provádění opakovaného měsíčního těhotenského testu pod lékařským dohledem v měsíčních intervalech včetně zhodnocení sexuální aktivity pacientky a nedávné menstruační anamnézy (abnormální menstruace, vynechání menstruace nebo amenorea) a způsobu antikoncepce je nutno stanovit v souladu s místní praxí. Je-li to nutné, je třeba následné těhotenské testy provádět v den kontroly u lékaře či během 3 dnů před návštěvou u předepisujícího lékaře.

Ukončení léčby

Pacientky musí jeden měsíc po ukončení léčby podstoupit závěrečný těhotenský test.

Omezení při předepisování a vydávání léčivého přípravku

U žen ve fertilním věku nemá předepsaná velikost balení přípravku Asotiorga v ideálním případě přesáhnout 30 dní léčby, aby se zajistilo pravidelné sledování včetně těhotenských testů. Těhotenský test, předepsání přípravku isotretinoinu a jeho výdej mají v ideálním případě proběhnout ve stejný den.

Tato měsíční kontrola umožní kontrolu pravidelného provádění těhotenských testů a sledování a zajistí, že pacientka není před předepsáním dalšího cyklu léčby těhotná

Pacienti mužského pohlaví

Dostupné údaje naznačují, že maternální expozice ze spermatu pacientů užívajících isotretinoin není tak vysoká, aby ji bylo možno dávat do souvislosti s teratogenními účinky isotretinoinu. Mužské pacienty je nutné upozornit, že přípravek nesmí nikomu poskytovat, zejména ne ženám.

Další opatření

Pacienti musí být poučeni, že tento léčivý přípravek nesmí nikdy poskytovat dalším osobám a že všechny nepoužité tobolky je na konci léčby nutné vrátit do lékárny.

V průběhu léčby a 1 měsíc po vysazení přípravku Asotiorga nesmí pacienti darovat krev vzhledem k potenciálnímu riziku pro plod těhotných žen, kterým by byla transfuze podána.

Edukační materiály

Z důvodu zamezení možnosti expozice plodu přípravkem Asotiorga poskytne držitel rozhodnutí o registraci předepisujícím lékařům, lékárníkům a pacientům edukační materiály obsahující upozornění na očekávané teratogenní účinky přípravku Asotiorga, doporučení ohledně antikoncepce před začátkem terapie a poučení o nutnosti těhotenských testů.

Lékař musí všem pacientům, mužům i ženám, poskytnout úplné informace o riziku teratogenity a přísných antikoncepčních opatřeních, tak jak jsou uvedeny v programu prevence početí (PPP).

Psychiatrické poruchy

U pacientů léčených isotretinoinem byly hlášeny deprese, zhoršení depresí, úzkost, sklony k agresivitě, změny nálady, psychotické symptomy a velmi vzácně sebevražedné myšlenky, pokusy o sebevraždu nebo dokonané sebevraždy (viz bod 4.8). Zvláštní péči je nutno věnovat pacientům s depresí v anamnéze a všichni pacienti musí být sledováni s ohledem na známky deprese a v případě jejich výskytu léčení odpovídajícím způsobem. Avšak přerušení léčby isotretinoinem nemusí pro zmírnění psychiatrických symptomů postačovat, a z tohoto důvodu může být nutné další psychiatrické nebo psychologické vyšetření.

Povědomí mezi rodinnými příslušníky nebo přáteli může napomoci odhalit případy zhoršení duševního zdraví.

Poruchy kůže a podkožní tkáň

Na počátku léčby jsou příležitostně pozorovány akutní exacerbace akné, které však zpravidla při pokračující léčbě odezní, obvykle do 7 - 10 dnů, aniž by byla nutná úprava dávky.

Je třeba zamezit expozici intenzivnímu slunečnímu záření nebo UV záření. V případě potřeby má být používán prostředek na ochranu proti slunečnímu záření s vysokým ochranným faktorem, minimálně SPF 15.

Během léčby isotretinoinem a v období do 5 - 6 měsíců po ukončení léčby u pacientů nemá být prováděna agresivní chemické dermabrazie a žádná kožní laserová terapie, protože existuje riziko vzniku hypertrofických jizev v atypických oblastech a ve vzácnějších případech riziko postinflamatorní hyperpigmentace nebo hypopigmentace v léčených oblastech. Pacienti léčení isotretinoinem nemají po dobu alespoň 6 měsíců po ukončení terapie podstupovat voskovou depilaci, neboť hrozí riziko stržení kůže.

Je třeba se vyvarovat současného podávání isotretinoinu s lokálními keratolytiky nebo exfoliativními přípravky k léčbě akné, neboť může ve zvýšené míře dojít k lokálnímu podráždění (viz bod 4.5).

Pacientům je třeba doporučit, aby od počátku léčby používali k ošetřování pokožky hydratační mast nebo krém a balzám na rty, neboť lze očekávat, že Asotiorga bude vysušovat kůži a rty.

Po uvedení isotretinoinu na trh byly hlášeny případy závažných kožních reakcí (např. erythema multiforme (EM), Stevensův-Johnsonův syndrom (SJS) a toxická epidermální nekrolýza (TEN)) spojených s užíváním isotretinoinu. Jelikož je obtížné tyto případy odlišit od ostatních kožních reakcí, k nimž může dojít (viz bod 4.8), je třeba pacienty na tyto známky a příznaky upozornit a bedlivě sledovat výskyt možných závažných kožních reakcí. Při podezření na závažnou kožní reakci je nutno léčbu isotretinoinem přerušit.

Alergické reakce

Vzácně byly hlášeny anafylaktické reakce, v několika případech po dřívější lokální expozici retinoidům. Ojedíněle jsou hlášeny alergické kožní reakce. Byly hlášeny těžké případy alergické vaskulitidy, často s purpurou (modřiny a červené skvrny) na končetinách i s mimokožními projevy. Závažné alergické reakce vyžadují vysazení léčby a pečlivé sledování.

Přípravek Asotiorga obsahuje barvivo oranžová žlutá SY. Může způsobit alergické reakce.

Poruchy oka

Syndrom suchých očí, zákal rohovky, šeroslepost a keratitida po vysazení léčby obvykle odezní. Byly hlášeny případy suchosti očí, která po vysazení přípravku neodezněla. Suchost očí může být zmírněna aplikací oční masti nebo použitím lubrikačních očních kapek (umělých slz). Může docházet k intoleranci kontaktních čoček, což může pro pacienta znamenat, že během léčby bude muset nosit brýle.

Kromě toho byly hlášeny případy šerosleposti, která se u některých pacientů vyskytla náhle (viz bod 4.7). Pacienti, u nichž se vyskytnou poruchy zraku, mají být odesláni na vyšetření k očnímu lékaři. V některých případech je nutné léčbu přípravkem Asotiorga ukončit.

Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně

Byly hlášeny případy myalgie, artralgie a zvýšené hodnoty sérové kreatininfosfokinázy u pacientů užívajících isotretinoin, především u těch, kteří jsou vystaveni značné tělesné námaze (viz bod 4.8). To může, v některých případech, vést k potenciálně život ohrožující rhabdomyolýze.

Po několika letech léčby poruch keratinizace velmi vysokými dávkami přípravku byly pozorovány změny na kostech, včetně předčasného uzávěru epifýz, hyperostózy a zvápenatění šlach a vazů. Dávkování, délka léčby a celková kumulativní dávka u těchto pacientů značně přesahovala dávky doporučené k léčbě akné.

U pacientů užívajících isotretinoin byla hlášena sakroileitida. Pacienti s klinickými známkami sakroileitidy mohou vyžadovat další vyšetření včetně zobrazovacích metod, jako je magnetická rezonance, k odlišení sakroileitidy od jiných příčin bolesti zad. V případech hlášených z postmarketingu došlo po vysazení přípravku Asotiorga a odpovídající léčbě ke zlepšení sakroileitidy.

Benigní intrakraniální hypertenze

Byly hlášeny případy benigní intrakraniální hypertenze, v některých případech byly současně podávány tetracykliny (viz body 4.3 a 4.5). Známky a příznaky benigní intrakraniální hypertenze jsou bolest hlavy, nauzea a zvracení, poruchy vidění a edém papily. Pacienti, u kterých se projeví příznaky benigní intrakraniální hypertenze, musí léčbu přípravkem Asotiorga neprodleně přerušit.

Poruchy jater a žlučových cest

Jaterní enzymy mají být kontrolovány před léčbou, měsíc po zahájení léčby a následně v 3měsíčních intervalech, pokud není indikována jejich častější kontrola. Byly hlášeny případy přechodného a reverzibilního zvýšení aminotransferáz. V mnoha případech byly tyto změny v rozsahu normálních hodnot a hodnoty se během léčby vrátily zpět na hodnoty výchozí. Pokud

by však docházelo k permanentním klinicky relevantním zvýšením hodnot aminotransferáz, má se zvážit snížení dávky nebo vysazení léčby.

Porucha funkce ledvin

Porucha funkce ledvin a selhání ledvin nemá vliv na farmakokinetiku isotretinoinu. Pacientům s poruchou funkce ledvin je tedy možné Asotiorga podávat. Doporučuje se však zahájit léčbu podáváním nízkých dávek, které se postupně zvyšují až na maximální tolerovanou dávku (viz bod 4.2).

Metabolismus lipidů

Před léčbou, měsíc po zahájení léčby a následně v 3měsíčních intervalech, pokud není indikována častější kontrola, mají být kontrolovány hladiny lipidů v séru (hodnoty stanovené nalačno). Zvýšené hladiny sérových lipidů se po redukci dávky nebo po ukončení léčby obvykle vrátí na normální hodnoty a mohou také být upraveny dietním opatřením.

Isotretinoin byl spojován se zvýšením hodnot plazmatických triacylglycerolů. Asotiorga musí být vysazen, pokud není možné udržet zvýšenou hladinu triacylglycerolů na přijatelné úrovni nebo pokud se vyskytnou příznaky pankreatitidy (viz bod 4.8). Hodnoty nad 800 mg/dl nebo 9 mmol/l někdy souvisí s akutní pankreatitidou, která může skončit fatálně.

Gastrointestinální poruchy

Isotretinoin je spojován s výskytem zánětlivých onemocnění střev (včetně ložiskového zánětu tenkého střeva) i u pacientů bez známých intestinálních poruch v anamnéze. Při výskytu těžkého (hemoragického) průjmu musí pacienti léčbu Asotiorga neprodleně přerušit.

Intolerance fruktózy

Asotiorga obsahuje sorbitol. Pacienti s vrozenou intolerancí fruktózy (HFI) nemají tento léčivý přípravek užívat.

Vysoce riziková pacienta

Léčba přípravkem Asotiorga u pacientů s diabetem, obezitou, alkoholismem nebo poruchami metabolismu tuků může vyžadovat častější kontroly hodnot krevních tuků a/nebo krevní glukózy. Byly hlášeny zvýšené hladiny krevního cukru nalačno a během léčby isotretinoinem byly diagnostikovány nové případy diabetu.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Z důvodu nebezpečí vzniku hypervitaminózy A nesmějí pacienti současně s lékem užívat vitamin A.

Při současném použití isotretinoinu a tetracyklinů byly hlášeny případy benigní intrakraniální hypertenze (pseudotumor cerebri). Proto je nutné vyvarovat se současné léčby tetracykliny (viz body 4.3 a 4.4).

Současné podávání isotretinoinu a lokálních keratolytických nebo exfoliativních látek používaných v léčbě akné není přípustné, protože by mohlo způsobit zvýšené podráždění kůže (viz bod 4.4).

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství:

V těhotenství je absolutně kontraindikována léčba přípravkem Asotiorga (viz bod 4.3). Ženy ve fertilním věku musí během léčby a ještě jeden měsíc po ní používat účinnou antikoncepci. Pokud přes tato preventivní opatření dojde během léčby přípravkem

Asotiorga nebo v následujícím měsíci k otěhotnění, existuje vysoké riziko velmi těžké a vážné malformace plodu.

K malformacím plodu, které jsou spojovány s expozicí isotretinoinu, patří malformace centrální nervové soustavy (hydrocefalus, cerebrální malformace/anomálie, mikrocefalie), faciální dysmorfie, rozštěp patra, anomálie zevního ucha (chybějící zevní ucho, malé nebo chybějící zevní zvukovody), anomálie oka (mikroftalmie), kardiovaskulární anomálie (síňokomorové a chlopenní defekty jako Fallotova tetralogie, transpozice velkých cév, defekty septa), anomálie thymu a příštítných tělísek. Kromě toho existuje zvýšená incidence spontánních potratů.

Pokud žena, která je léčena přípravkem Asotiorga otěhotní, musí být léčba přerušena a pacientka má být odeslána k vyšetření a konzultaci k lékaři se specializací nebo zkušenostmi v oblasti teratologie.

Kojení:

Isotretinoin je vysoce lipofilní, proto je velice pravděpodobné, že přechází do mateřského mléka. Na základě potenciálu nežádoucích účinků pro matku a exponované dítě je užívání isotretinoinu u kojících matek kontraindikováno (viz bod 4.3).

Fertilita:

Isotretinoin v terapeutických dávkách neovlivňuje počet, motilitu a morfologii spermií a ze strany muže, který užívá isotretinoin, neohrožuje utváření a vývoj embrya.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Asotiorga může mít potenciální vliv na schopnost řídit a používat stroje.

Při léčbě isotretinoinem se v řadě případů vyskytla šeroslepost, která ve vzácných případech přetrvávala i po léčbě (viz body 4.4 a 4.8). Vzhledem k tomu, že u některých pacientů došlo k náhlému nástupu onemocnění, pacienti mají být na toto potenciální riziko upozorněni a varováni, aby při řízení a obsluze strojů dbali zvláštní opatrnosti.

Ospalost, závratě a poruchy vidění byly zaznamenány jen velmi vzácně. Pacienti mají být poučeni a upozorněni na to, že pokud se u nich tyto účinky objeví, nesmí řídit vozidla, obsluhovat stroje nebo se účastnit žádných činností, kde by v důsledku těchto symptomů mohli ohrozit sebe nebo ostatní osoby.

4.8 Nežádoucí účinky

Některé z nežádoucích účinků v souvislosti s užíváním isotretinoinu jsou závislé na dávce. Nežádoucí účinky obecně odezní po úpravě dávky nebo po přerušení léčby, některé však mohou přetrvávat i po jejím ukončení. Následující nežádoucí účinky se v hlášených případech při léčbě isotretinoinem objevují nejčastěji: suchá kůže, suché sliznice, např. rtů (cheilitida), nosní sliznice (epistaxe), očí (konjunktivitida).

Tabulkový přehled nežádoucích účinků

Výskyt nežádoucích účinků ze souhrnných údajů získaných z klinických studií zahrnujících 824 pacientů a z údajů z postmarketingu je uveden v následující tabulce. Následující nežádoucí účinky jsou uvedeny podle orgánových systémů a frekvence výskytu podle klasifikace MedDRA.

Frekvence výskytu jsou definovány jako velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $<1/10$), méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $<1/100$), vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $<1/1\,000$), velmi vzácné ($<1/10\,000$) a není známo (z dostupných údajů nelze určit). V rámci každé skupiny frekvence jsou nežádoucí účinky uvedeny v pořadí s klesající závažností.

Třídy orgánových systémů	Velmi časté	Časté	Vzácné	Velmi vzácné	Není známo*
Infekce a infestace				Infekce (kůže a sliznic) vyvolané grampozitivními bakteriemi	
Poruchy krve a lymfatického systému	Trombocytopenie, anemie, trombocytóza, zvýšená sedimentace červených krvinek	Neutropenie		Lymfadenopatie	
Poruchy imunitního systému			Anafylaktické reakce, hypersenzitivita, alergické kožní reakce		
Poruchy metabolismu a výživy				Diabetes mellitus, hyperurikemie	
Psychiatrické poruchy			Deprese, zhoršení depresí, úzkost, sklony k agresivitě, změny nálady	Sebevražda, pokus o sebevraždu, sebevražedné myšlenky, psychotické poruchy, abnormální chování	
Poruchy nervového systému		Bolest hlavy		Benigní intrakraniální hypertenze, křeče, ospalost, závrať	
Poruchy oka	Blefaritida, konjunktivitida, syndrom suchých očí, podráždění očí			Edém papily (jako příznak benigní intrakraniální hypertenze), katarakta, barvoslepost (omezené barevné vidění), nesnášenlivost kontaktních čoček, zákal rohovky, šeroslepost, keratitida, fotofobie, poruchy vidění, rozmazané vidění	
Poruchy ucha a labyrintu				Porucha sluchu	

Cévní poruchy				Vaskulitida (například Wegenerova granulomatóza, alergická vaskulitida)	
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy		Nazofaryngitida, epistaxe, suchost v nose		Bronchospasmus (především u pacientů s astmatem), chrapot	
Gastrointestinální poruchy				Zánětlivé střevní onemocnění, kolitida, ileitida, pankreatitida, gastrointestinální krvácení, hemoragický průjem, nauzea, sucho v krku (viz bod 4.4)	
Poruchy jater a žlučových cest	Zvýšené aminotransferázy (viz bod 4.4)			Hepatitida	
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Svědění, erytematózní vyrážka, dermatitida, cheilitida, suchá kůže, lokalizovaná exfoliace, křehkost kůže (nebezpečí poškození kůže při tření)		Alopecie	Akné fulminans, zhoršení akné (vzplanutí akné), erytém (obličeje), exantém, poruchy vlasů, hirsutismus, dystrofie nehtů, paronychie, fotosenzitivní reakce, pyogenní granulom, hyperpigmentace kůže, zvýšené pocení	Erythema multiforme Stevensův-Johnsonův syndrom, toxická epidermální nekrolýza
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Artralgie, myalgie, bolest zad (především u dětí a dospívajících pacientů)			Artritida, kalcinóza (kalcifikace vazů a šlach), předčasná fúze epifýz, exostóza, (hyperostóza), snížená hustota kostí, zánět šlach	Rhabdomyolýza, sakroileitida
Poruchy ledvin a močových cest				Glomerulonefritida	Uretritida
Poruchy reprodukčního systému a prsu					Sexuální dysfunkce včetně erektilní

					dysfunkce a sníženého libida, gynekomastie, vulvovaginální suchost
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace				Granulační tkáň (její zvýšená tvorba), malátnost	
Vyšetření	Zvýšená hladina triacylglycerolů v krvi, snížená hladina HDL	Zvýšená hladina cholesterolu v krvi, zvýšená hladina glukózy v krvi, hematurie, proteinurie		Zvýšená krevní kreatinfosfokináza	

*z dostupných údajů nelze určit

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

Isotretinoin je derivát vitamínu A. Třebaže akutní toxicita isotretinoinu je malá, mohou se v případě náhodného předávkování vyskytnout příznaky hypervitaminózy A. Akutní toxicita vitamínu A se projevuje silnými bolestmi hlavy, nauzeou nebo zvracením, ospalostí, podrážděností nebo svěděním. Známky a příznaky náhodného nebo vědomého předávkování isotretinoinem by zřejmě byly podobné. Od těchto příznaků lze očekávat, že jsou reverzibilní a že odezní, aniž by byla nutná léčba.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: přípravky k terapii akné pro systémovou aplikaci, retinoidy pro systémovou aplikaci k terapii akné

ATC kód: D10BA01

Mechanismus účinku

Isotretinoin je stereoizomer kyseliny all-trans-retinové (tretinoinu). Přesný mechanismus účinku isotretinoinu nebyl ještě do všech detailů vyjasněn, bylo však zjištěno, že sledované zlepšení klinického obrazu těžkého akné je spojeno s potlačením činnosti mazové žlázy a

histologicky prokázanou redukcí velikosti mazových žláz. Dále byl zjištěn dermální protizánětlivý účinek isotretinoinu.

Klinická účinnost a bezpečnost

Hyperkeratinizace epitelové výstelky vlasového folikulu a mazové žlázy způsobuje olupování keratinocytů do ústí a vývodu folikulu, jeho ucpání keratinem a zablokování přebytečného mazu. V důsledku toho se vytváří komedon a případně zánětlivé léze. Isotretinoin inhibuje proliferaci sebocytů a při akné působí zjevně tak, že obnovuje správné poměry. Maz je důležitým podkladem pro růst *Cutibacterium acnes*, takže omezená produkce mazu brzdí osídlování vývodu bakteriemi.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Absorpce isotretinoinu z trávicí soustavy je variabilní a je lineárně závislá na dávce v celém terapeutickém rozmezí. Absolutní biologická dostupnost isotretinoinu nebyla stanovena, neboť látka není dostupná jako intravenózní přípravek pro aplikaci u člověka. Extrapolace studií provedených na psech však naznačuje skutečně nízkou a variabilní systémovou biologickou dostupnost. Pokud se isotretinoin užívá s jídlem, biologická dostupnost je dvakrát vyšší než při podání nalačno.

Distribuce

Isotretinoin je ve vysoké míře vázán na plazmatické bílkoviny, hlavně albumin (99,9 %). Distribuční objem isotretinoinu u člověka nebyl stanoven, neboť isotretinoin není k dispozici jako intravenózní přípravek pro aplikaci u člověka. K dispozici je jen velmi málo informací o distribuci isotretinoinu do lidských tkání. Koncentrace isotretinoinu v epidermis jsou pouze poloviční v porovnání s koncentrací v séru. Na základě nízké prostupnosti isotretinoinu do erytrocytů jsou plazmatické koncentrace isotretinoinu přibližně 1,7krát vyšší než koncentrace v plné krvi.

Biotransformace

Po perorálním podání isotretinoinu byly identifikovány tři hlavní metabolity v plazmě: 4-oxo-isotretinoin, tretinoin (kyselina all-trans-retinová) a 4-oxo-tretinoin. Tyto metabolity prokázaly v různých testech *in vitro* biologickou aktivitu. V klinické studii bylo prokázáno, že 4-oxo-isotretinoin přispívá značně k aktivitě isotretinoinu (redukce množství vylučovaného mazu, ačkoli nemá žádný účinek na hladinu isotretinoinu a tretinoinu v plazmě). Další méně důležité metabolity zahrnují glukuronáty. Hlavním metabolitem je 4-oxo-isotretinoin s hodnotami plazmatické koncentrace v ustáleném stavu, které jsou 2,5 krát vyšší než u výchozí látky.

Protože u isotretinoinu a tretinoinu (kyselina all-trans-retinová) dochází k reverzibilní přeměně (jsou vzájemně konvertovány), je metabolismus tretinoinu spojen s metabolismem isotretinoinu. Bylo odhadnuto, že 20 – 30 % dávky isotretinoinu se látkově přemění izomerizací.

Enterohepatální cirkulace může mít významný vliv na farmakokinetické vlastnosti isotretinoinu u člověka. Analýzy metabolismu *in vitro* prokázaly, že do metabolické přeměny isotretinoinu na 4-oxo-isotretinoin a tretinoin jsou zapojeny některé CYP enzymy. Hlavní úlohu přitom zřejmě mají složené izoformy. Isotretinoin a jeho metabolity nemají významný vliv na aktivitu CYP enzymů.

Eliminace

Po perorálním podání radioaktivně značeného isotretinoinu byly nalezeny přibližně stejně velké podíly dávky v moči a ve stolici. Po perorálním podání isotretinoinu byl konečný eliminační poločas nezměněné substance u pacientů s akné v průměru 19 hodin. Konečný eliminační poločas 4-oxo-isotretinoinu je delší, v průměru 29 hodin.

Isotretinoin je fyziologický retinoid a endogenní koncentrace retinoidů jsou dosahovány přibližně do dvou týdnů po ukončení terapie isotretinoinem.

Porucha funkce jater

Vzhledem k tomu, že isotretinoin je kontraindikován u pacientů s poruchou funkce jater, jsou informace o kinetice isotretinoinu u této populace pacientů omezené.

Porucha funkce ledvin

Porucha funkce ledvin nezpůsobuje žádnou významnou redukci plazmatické clearance isotretinoinu nebo 4-oxo-isotretinoinu.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Akutní toxicita

Akutní perorální toxicita isotretinoinu byla stanovena pro různé zvířecí druhy. LD₅₀ je pro králíky přibližně 2 000 mg/kg, pro myši přibližně 3 000 mg/kg a u potkanů přes 4 000 mg/kg.

Chronická toxicita

Dlouhodobá studie po dobu 2 let u potkanů (dávkování isotretinoinu 2, 8 a 32 mg/kg/den) upozornila na částečné vypadávání srsti a na zvýšení plazmatických triacylglycerolů ve skupinách s vyššími dávkami. Spektrum nežádoucích účinků isotretinoinu se tedy u hlodavců výrazně podobá nežádoucím účinkům vztahujícím se k vitaminu A, nezahrnuje však rozsáhlé kalcifikace tkání a orgánů pozorované u potkanů, kterým byl podáván vitamin A. Změny jaterních buněk, které byly pozorovány v případě vitaminu A, se u isotretinoinu nevyskytly. Všechny pozorované nežádoucí účinky syndromu hypervitaminózy A po vysazení isotretinoinu opět spontánně odezněly. Dokonce i pokusná zvířata, která byla v celkovém špatném stavu, se do 1 - 2 týdnů ve velké míře zotavila.

Teratogenita

Stejně jako u ostatních derivátů vitaminu A se u isotretinoinu při pokusech na zvířatech ukázalo, že je teratogenní a embryotoxický.

Teratogenní potenciál isotretinoinu má terapeutické důsledky pro užívání u žen ve fertilním věku (viz bod 4.3, body 4.4 a 4.6).

Mutagenita

Isotretinoin se při pokusech na mutagenitu *in vitro* příp. *in vivo*, prováděných na zvířatech, nejevil jako mutagenní, resp. karcinogenní.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

tokoferol-alfa-acetát
hydrogenovaný rostlinný olej (typ II)
hydrogenovaný sójový olej
žlutý vosk
čištěný sójový olej

želatina
glycerol
tekutý částečně dehydratovaný sorbitol
oxid titaničitý (E171)
čištěná voda
oranžová žlut' SY (E110).

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 25 °C. Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Krabička, blistry z oranžové PVC/TE/PVdC/Al fólie.

Velikost balení: 30, 50, 60 a 100 tobolek

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Laboratoires Bailleul S.A.
14-16 Avenue Pasteur
L-2310 Lucemburk
LUCEMBURSKO

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

46/491/20-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

26.1.2023

10. DATUM REVIZE TEXTU

27. 6. 2024